

НОВОЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ

По статистике ВОЗ, в экономически развитых странах около 30% взрослых и до 10% детей имеют ту или иную форму и степень ожирения. Ожирение больше распространено в возрастных группах после 50 лет.

■ В настоящее время установлено, что у больных с ожирением

- снижены стимулированная секреция соматотропного гормона и чувствительность тканей к тиреоидным гормонам; увеличено образование трийодтиронина, часто наблюдается гиперкортицизм, характерны гиперурикемия, гипернатриемия, гипергидратация и склонность к ацидозам;
- в 2-3 раза чаще встречаются сахарный диабет II типа, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, атеросклероз и его клинические проявления, варикозная болезнь и тромбоз, желчекаменная болезнь, артериальная гипертензия, остеопороз, плоскостопие, подагра, пиквикский синдром (приступы гиповентиляции и сонливости вплоть до апноэ во сне), стеатоз печени и др.;
- наблюдается относительный иммунодефицит, преимущественно связанный с нарушением Т-клеточных функций и фагоцитоза, поэтому повышена частота грибковых и стрептококковых кожных заболеваний.

■ У женщин с ожирением чаще встречаются рак эндометрия, яичника, шейки матки, желчного пузыря и молочной железы, у мужчин рак предстательной железы и толстой кишки, снижение потенции.

Ожирение не особенность конституции организма. Оно не должно восприниматься как результат дурных привычек или, наоборот, как общий признак здоровья и благополучия.

Жировая ткань, составляющая в норме 15-20% от массы тела у мужчин и 20-25% у женщин, это метаболически активное образование, контролируемое нейроэндокринной системой. Для поддержания постоянной массы тела жировая ткань и гипоталамус обмениваются сложными гормональными сигналами, определяющими аппетит, усвоение пищи, расход энергии и вес.

Критерии ожирения трудно поддаются унификации. Длительное время при антропометрии использовались весо-ростовое соотношение и формула идеального веса Р. Брока (рост в см 100), а также измерение подкожно-жировых складок и различных окружностей (например, талии и бедер). Сегодня применяются таблицы М. Мера и Г. Келера, вводящие поправку на телосложение.

Наиболее важным критерием ожирения считают индекс массы тела (ИМТ) отношение веса в кг к площади поверхности тела в м². Ожирением считается превышение ИМТ 27 кг/м² (нормальные границы 20-25 кг/м²).

По рекомендации Й. Майера (Германия), принято считать, что патологическим является избыток массы тела над идеальной >20% для мужчин, и >25% для женщин. Именно при таком избытке реальной массы тела над массой, соответствующей 85-му перцентилу популяции, происходит существенное увеличение заболеваемости и смертности. Превышение массы тела на 50% для мужчин и 70% для женщин считается тяжелым ожирением.

Леонид Павлович Чурилов

канд. мед. наук,
доцент кафедры
патологической
физиологии
СПб ГПМА



Патогенез и классификация

Ожирение это патологический избыток триглицеридов в организме.

В зависимости от патогенеза формирования избытка триглицеридов в жировой ткани выделяют первичное и вторичное ожирение.

Первичное ожирение (ПО) это болезнь, вызванная нарушением адипоцитарно-гипоталамических информационных взаимодействий, из-за которых меняются пищевое поведение больного, его психология и выбор определенного образа жизни. Прежде ПО характеризовали как алиментарно-конституционально-гиподинамическое. Считалось, что хроническое превышение калорического содержания потребляемой еды над энергозатратами организма ведет к накоплению дополнительных триглицеридов в жировой ткани и приводит к ожирению.

■ ПО – это аддитивно-полигенная болезнь с пороговым эффектом по диете (чаще заболевают носители гена HLA-B18). У детей здоровых родителей оно развивается не более чем в 14% случаев. Если болен один из родителей, шансы заболеть ожирением у ребенка составляют около 56%. Дети из семей, где тучными были и мать, и отец, страдают ожирением в 78% случаев.

Жировая ткань как элемент половой системы организма

Адипоциты синтезируют значительные количества эстрогенов (из андрогенных предшественников).

Избыток эстрогенов у мужчин, страдающих ожирением, приводит к снижению потенции, гинекомастии, гипогонадотропному гипогонадизму с понижением уровня тестостерона.

У женщин продукция эстрогенов в адипоцитах и наличие достаточно выраженной жировой ткани существенны для поддержания нормальной половой функции. Менструации у девочек, не достигших критической массы (48 кг – по Р. Фришу), не начинаются, даже если возраст пубертатного периода пройден. У тучных девочек менструации начинаются раньше, но долго не устанавливаются и часто носят нерегулярный характер. Как правило, даже при очень значительном ожирении у женщин фертильность не страдает. У тучных женщин повышена частота развивающегося на фоне гиперинсулинемии поликистоза яичников, и раньше наступает менопауза. Потеря жировой ткани у женщин сказывается на половой функции сильнее, чем у мужчин, вызывая дисменорею и аменорею.

Вторичное ожирение (ВО) синдром, возникающий при наличии в организме каких-либо расстройств, усиливающих запасы и ослабляющих темпы расщепления триглицеридов на фоне изначально нормальных сигнальных взаимоотношений адипоцитов и гипо-

таламуса. Оно носит симптоматический характер и порождается различными эндокринопатиями. Главная отличительная черта ПО *относительная или абсолютная лептиновая недостаточность*.

■ **Центр голода (аппетита) и центр насыщения** локализованы соответственно в вентро-латеральных и вентро-медиальных ядрах подбугорья (Б.К. Ананд). Эмоционально-поведенческие аспекты приема пищи регулируются центрами, расположенными в кортикальной части лимбической системы (поясная извилина, гиппокамп, инфраорбитальная область), а также в миндалине, разрушение которой вызывает психическое безразличие к виду и характеру предлагаемой пищи («пищевая слепота»).

■ Секреция **эндогенных опиатов** в процессе еды, создающая положительное эмоциональное подкрепление процесса приема пищи, значительно усилена у лиц обоего пола с наклонностью к первичному ожирению.

Лептин (пептидный гормон) вырабатывается адипоцитами в «сытом» состоянии, его количество пропорционально массе жировой ткани, а синтез стимулируется инсулином и глюконоподобным пептидом II. Рецепция лептина осуществляется вентромедиальными ядрами гипоталамуса. Он вызывает насыщение и продукцию тормозных сигналов, адресованных вентролатеральным центрам голода, в которых уменьшается выработка *нейропептида Y*, стимулирующего аппетит и пищевое поведение.

Лептин активизирует центры теплопродукции, норадренергические симпатические механизмы, обеспечивающие увеличение калорических затрат.

Около 20% больных с ожирением имеют абсолютную лептиновую недостаточность. Более 80% пациентов, страдающих ПО, характеризуются выраженной гиперлептинемией, вероятно, вызванной первичной лептинорезистентностью.

По характеру гистологических **изменений жировой ткани** различают два вида ожирения:

■ **гипертрофическое**, при котором количество жировых клеток остается нормальным, а накопление жира идет путем увеличения их размера;

■ **гиперпластическое**, при котором адипоциты не достигают предельной величины, но их количество больше нормы.

Гиперпластическое ожирение начинается намного раньше, чем гипертрофическое. Дифференцировка фибробластических клеток-предшественников в адипоциты происходит до рождения и в раннем грудном периоде. Поэтому считается, что в развитии гиперпластического ожирения огромное значение имеет наследственность, определяющая пролиферативные возможности этих клеток. Пролиферативная активность преадипоцитов повышается в подростковом и пресклиматическом периодах. Избыток калорий в критические периоды может индуцировать их пролиферацию. Поэтому гиперпластические проявления возникают и при позднем ожирении у взрослых.

■ Разная локализация жировых отложений при различных формах ПО и ВО зависит от влияния мужских и женских половых гормонов на распределение α_2 -катехоламиновых рецепторов в разных отсеках жировой ткани. Жировая ткань, локализованная в различных частях тела, отличается по своей гормональной функции.

В зависимости от **характера распределения жировой ткани** различают:

■ **андроидный (яблочный)** тип, когда избыточные отложения жира располагаются на животе и верхней части туловища (наиболее характерен для мужчин);

■ **гиноидный (грушевидный)** тип, когда избыточные отложения жира располагаются на бедрах, ягодицах и в нижней части туловища (наиболее характерен для женщин);

■ **смешанный** комбинирует признаки андроидного и гиноидного типов.

Гиноидное ожирение нередко носит гиперпластический характер, поэтому оно более резистентно к диетотерапии. Более патогенными считаются гиперпластическое, андроидное, а более благоприятными гипертрофическое, гиноидное, смешанное.

Патогенез и лечение

Диетотерапия и лечебная гимнастика являются неотъемлемыми условиями лечения ожирения во всех случаях. Однако это только симптоматическое лечение.

Разумеется, при первичном ожирении многие из расстройств метаболизма после нормализации веса корректируются (уменьшается или совсем проходит инсулинорезистентность, гиперлипотеинемия, купируется синдром Пиквика). Тем не менее, у больного сохраняется лептиновая недостаточность, повышена активность липопротеиновой липазы жировой ткани, снижена реакция центров насыщения на серотонин, а адипоцитов на β -адренормиметики, нарушена рецепция инсулина в гипоталамусе, а при гиперпластическом и смешанном ожирении увеличено число адипоцитов и т.д.

В ответ на антропометрическую «нормализацию» веса возникает понижение продукции *тиротропина*, относительный гипотиреоз, снижается холодовая адаптация. При падении веса еще больше снижается основной обмен. Отмечается тенденция к лейкопении, брадикардии и гипотонии, снижается иммунитет. У женщин возможно нарушение овариально-менструального цикла, которое связано со снижением эстрогенопродуцирующей функции адипоцитов.

Многие похудевшие пациенты испытывают дисфорию, отмечают обсессивные неврозы в связи с понижением выработки опиатных пептидов. Некоторые психосоматические особенности похудевших лиц с ПО напоминают картину, наблюдаемую при психогенной анорексии.

Адекватное лечение больного ожирением должно быть патогенетическим. Оно возможно лишь под наблюдением врача и не сводится к диетотерапии и лечебной гимнастике. В последнее время большие надежды связывают с применением выделенного в чистом виде лептина для лечения абсолютной лептиновой недостаточности при ПО. О вторичном ожирении и пубертатном юношеском диспитуитаризме читайте в следующем номере журнала.

О вторичном ожирении и пубертатном юношеском диспитуитаризме читайте в следующем номере журнала.

Механическая теория регуляции аппетита (И.П. Павлов)

Сигнал сытости возникает в результате растяжения желудка и обратной афферентации от механических процессов, сопутствующих обработке пищи во рту и ее пассажу через глотку и пищевод. Современными исследованиями (А. Гайтон) подтверждается роль этих факторов в краткосрочных механизмах регуляции аппетита.

Аминокислостатическая теория

Торможение аппетита и пищевого поведения зависит от аминокислотного сигнала сытости, многие аминокислоты и их амиды (глутамин, глицин, аланин) понижают аппетит и могут служить медиаторами или модуляторами в нервной передаче.

Дегидратационная теория

Чувство насыщения связано с изменени-

Теории регуляции аппетита

ем гематокрита (гемоконцентрацией).

Термостатическая теория (Дж.Л. Строминджер, Дж.Р. Бробек)

Эффект насыщения тем выше, чем выше специфическое динамическое действие пищи и температура тела.

Метаболическая теория (А.М. Уголев, В.Н. Черниговский, В.Г. Кассиль)

Регулирующий чувство сытости сигнал должен быть метаболически универсален и генерироваться при питании любыми видами пищи. На роль таких сигналов могут претендовать кетокислоты цикла Кребса как конечное звено катаболизма всех пищевых веществ.

Глюкостатическая теория

Стимуляция глюкорецепторов вентромедиальных ядер гипоталамуса (центр насыщения) индуцирует чувство насыщения. Позднее было показано, что не столько абсолютный уровень глюкозы, сколько ар-

терио-венозная разница по глюкозе возбуждает глюкорецепторы центра насыщения.

Липостатическая теория

Адипоциты, переходя из состояния накопления жира в фазу его траты, генерируют некий сигнал, воспринимаемый центром насыщения.

В 1990-е годы показано, что адипоциты являются важным источником *цитокинов*. *Кахексии (ФНО_α)*, выделяющийся ими в «сытом» состоянии, снижает ответ тирозиновых протеинкиназ жировой и мышечной ткани на инсулин и таким образом тормозит липогенез и другие эффекты инсулина. Он участвует в развитии инсулинорезистентности у тучных. Действуя на печень и, возможно, на гипоталамус, кахексии снижает аппетит и усиливает катаболизм.

В 1990-х годах был обнаружен пептидный гормон адипоцитов лептин (Л. Дженетт).